

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. Juli 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2005/061469 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 277/10**,  
277/06, C07C 319/06, 323/58, C12P 13/12, C07M 7/00 //  
(C12P 13/12, C12R 1:23, 1:33)

**GMBH & CO KG** [AT/AT]; St.Peter-Strasse 25, A-4021  
Linz (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012919

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. November 2004 (15.11.2004)

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **KOTTHAUS, Mar-  
tina** [DE/AT]; Hanriederstrasse 22, A-4020 Linz (AT).  
**MAYRHOFER, Herbert** [AT/AT]; Freistädterstrasse 62,  
A-4209 Engerwitzdorf (AT). **ROGL, Christian** [AT/AT];  
Niederschöfning 3, A-4502 St.Marien (AT). **KRICH,  
Sylvia** [AT/AT]; Raiffeisenweg 24/5, A-4203 Altenberger  
bei Linz (AT). **SIMETZBERGER, Michael** [AT/AT];  
Mooslanderweg 8, A-4030 Linz (AT).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
A 1968/2003 9. Dezember 2003 (09.12.2003) AT

(74) Anwalt: **LINDINGER, Ingrid**; DSM Fine Chemicals  
Austria Nfg GmbH & Co KG, St-Peter-Strasse 25, A-4021  
Linz (AT).

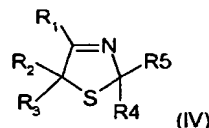
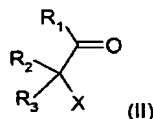
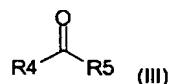
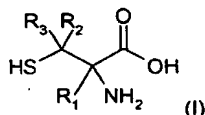
(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): **DSM FINE CHEMICALS AUSTRIA NFG**

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CHIRAL MERCAPTO AMINO ACIDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHIRALEN MERCAPTOAMINOSÄUREN



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing chiral mercapto amino acids of formula (I) wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> can represent hydrogen, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aryl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-alkyl or C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-alkenyl, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> forming a saturated or unsaturated ring. According to said method, a) an oxo compound of formula (II), wherein X represents a leaving group, is reacted in the presence of ammonia or ammonium hydroxide and a sulfide, optionally under phase transfer catalysis or addition of a solubiliser, with a ketone or an aldehyde of formula (III) wherein R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> can represent a C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl radical or a C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> aryl radical or one of the two radicals H, or R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> together form a C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> ring, to form the compound of formula (IV), that b) reacts with HCN to form the corresponding nitrile, whereupon c) the crystallised nitrile is converted, by selective hydrolysis by means of a mineral acid, into the corresponding amide of formula (VI), and d) is then converted into the corresponding chiral amide of formula (VI\*) by means of an L amidase or a chiral dissociating acid, whereupon by reaction with an acid, the desired chiral mercapto amino acid of formula (I) is obtained, or e) first the reaction with an acid is carried out, and then the conversion into the chiral mercapto amino acid takes place.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoamino-säuren der Formel (I) in der R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-aryl, C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>-Alkenyl bedeuten können, wobei R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, bei welchem a) eine Oxoverbindung der Formel (II) in der X eine Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart von Ammoniak oder Ammoniumhydroxid und einem Sulfid gegebenenfalls unter Phasentransferkatalyse oder unter Zusatz eines Lösungsvermittlers mit einem Keton oder Aldehyd der Formel (III) in der R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> einen C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylrest oder einen C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>-Arylrest oder einer der beiden Reste H bedeuten können oder R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gemeinsam einen C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>-Ring bilden zu der Verbindung der Formel (IV) umgesetzt wird, die b) mit HCN zum korrespondierenden Nitril reagiert, worauf c) das auskristallisierte Nitril durch selektive Hydrolyse mittels einer Mineralsäure in das korrespondierende Amid der Formel überführt wird und d) anschließen mittels einer L-Amidase oder einer chiralen Spaltsäure in das entsprechende chirale Amid der Formel (VI\*) überführt wird, worauf durch Umsetzung mit einer Säure die gewünschte chirale Mercaptoamino-säure der Formel (I) erhalten wird oder e) zuerst die Umsetzung mit der Säure erfolgt und dann die Überführung in die chirale Mercaptoamino-säure erfolgt.